

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-038524

(43)Date of publication of application : 13.02.1996

(51)Int.Cl. A61F 2/30  
A61F 2/28  
A61L 27/00

(21)Application number : 07-125312

(71)Applicant : SULZER MEDIZINALTECHNIK AG

(22)Date of filing : 24.05.1995

(72)Inventor : HAEUSELMANN HANS JOERG  
PAULSSON MATS  
BITTMANN PETER  
THALER THOMAS

(30)Priority

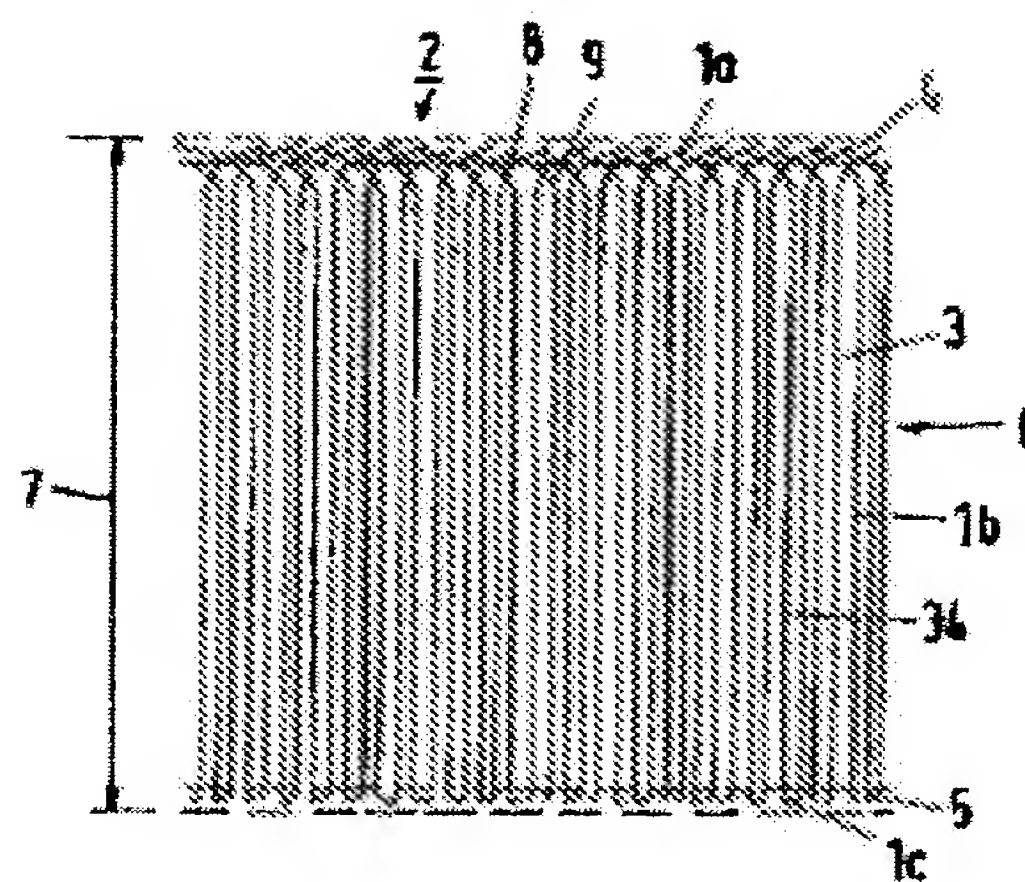
Priority number : 94 94810408 Priority date : 11.07.1994 Priority country : EP

## (54) AREAL IMPLANT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide an implant equipped with such compressive property, stretch property and elastic property as those expected from extensive artificial cartilage.

CONSTITUTION: A disclosed pressure sustaining micromatrix is equipped with a mechanism to increase the capacity required for a nannomatrix 3 which is equipped with a specified tensile strength and which is stable in terms of pressure. The nannomatrix 3. is embedded in the micromatrix 2 which maintains its shape between the upper boundary layer 4 and the lower boundary layer 5. The pressure and capacity within the micromatrix are increased due to water absorption and adherence of newly formed nannomatrix. Through use of a textile like micromatrix 2 together with a middle layer 6, a flat surface formation is performed in the presence of an internal pressure, compressive and elastic properties similar to those of cartilage layer of joints are manifested and defective cartilage part is replaced.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-38524

(43) 公開日 平成8年(1996)2月13日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 F	2/30			
	2/28			
A 6 1 L	27/00	F		

審査請求 未請求 請求項の数28 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平7-125312

(22) 出願日 平成7年(1995)5月24日

(31) 優先権主張番号 9 4 8 1 0 4 0 8 - 8

(32) 優先日 1994年7月11日

(33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

(71) 出願人 593181971

ズルツァー・メディツィナルテクニク・ア  
クチェンゲゼルシャフト

スイス国 ヴィンターツール ツェーハー  
-8404 フレッシュエンバイトシュトラッセ  
10

(72) 発明者 ハンス ユルク ホイゼルマン

スイス国 ツェーハー-3047 ブルームガ  
ルテン カルハッカーシュトラッセ 39

(74) 代理人 弁理士 恩田 博宣

最終頁に続く

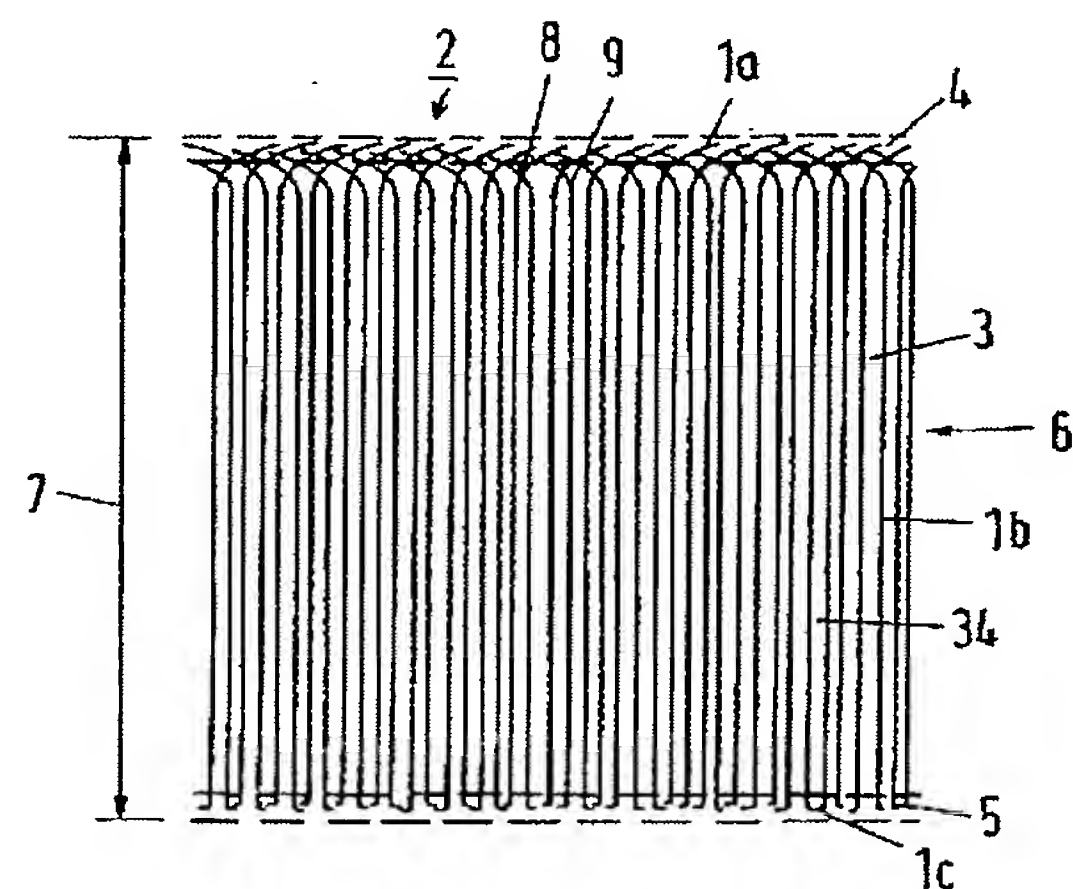
(54) 【発明の名称】 扁平インプラント

(57) 【要約】

【目的】 広範に及ぶ人工軟骨の圧縮特性、伸長性及び弾性特性を備えたインプラントを提供すること。

【構成】 所定の引張り強度を備え、かつ、圧力に関して安定なナノマトリックス (3) の容積を増加するための機構を備えた圧力維持マイクロマトリックスが開示されている。ナノマトリックス (3) はマイクロマトリックス

(2) に埋設され、マイクロマトリックスは上方境界層 (4) 及び下方境界層 (5) の間においてその形状を維持し、新たに形成されたナノマトリックスに対する水の吸収及び付着により、マイクロマトリックス内の圧力及び容積が増加する。織物状のマイクロマトリックス (2) を中間層 (6) とともに使用することにより、内部圧力の存在下で平面形成が行われて、関節の軟骨層と同様の圧縮弾性特性が発現され、欠陥のある軟骨部分との置き換えが行われる。



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 欠陥を有する自然組織部分をファイバー（１）を含有するマトリックスと置き換えるための扁平なインプラントであって、

そのインプラントはナノメータ単位のエレメントを備えるとともに、上方境界層（４）及び下方境界層（５）からなるマイクロマトリックスを備え、それらはナノマトリックス（３）を収容する中間層（６）を介して、マイクロメータ単位の直径を有するファイバー（１）によって結合され、かつ両境界層（４，５）間の内部圧力を増加させるために互いに所定の間隔（７）を隔てて保持されている扁平インプラント。

【請求項 2】 前記境界層（４，５）はナノマトリックスの容積が増加する間に内部圧力を増大させるため、中間層（６）よりも大きな平均密度を備え、中間層（６）中のマイクロマトリックス（２）のファイバー（１ｂ）のみが密度の比較について考慮される請求項 1 のインプラント。

【請求項 3】 水分子（１２）の吸収によりナノマトリックス（３）の容積を拡大する鎖状分子（１１）がナノマトリックス（３）中に分散されている請求項 1 又は 2 に記載のインプラント。

【請求項 4】 ナノマトリックス（３）中にインビトロで分散され、かつ、新たに合成された細胞外のマトリックス（２２）を介してナノマトリックス（３）の容積を拡大するセル（２１）が存在する請求項 1 又は 2 に記載のインプラント。

【請求項 5】 前記の分散されたセルを表現型的には安定に保つゲル（１３）が、ナノマトリックス（３）の構造に参与している請求項 3 又は 4 のインプラント。

【請求項 6】 前記中間層（６）のファイバー（１ｂ）は接触点（８）において相互に接続されている請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 7】 少なくとも一つの前記境界層（４，５）は中間層（６）の折り返されたファイバー（１ｂ）を含有し、そのファイバーは前記中間層のファイバー密度に比べて高い密度の層を、前記中間層（４，５）のコース及び中間層の接続部を介して形成する請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 8】 前記中間層（６）のファイバー（１ｂ）は円弧（９）状をなして中間層（６）から境界層（４，５）に進入する請求項 7 に記載のインプラント。

【請求項 9】 ２つの境界層（４，５）の内の少なくとも一方は液体に対して浸透性の膜（１５）からなる請求項 1 乃至 6 のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 10】 前記膜（１５）はポリウレタンから形成されている請求項 9 に記載のインプラント。

【請求項 11】 ２つの境界層（４，５）の内の少なくとも一方は織製されたファブリック及び編成されたファブリックのいずれか一方からなる請求項 1 乃至 8 のい

れか一項に記載のインプラント。

【請求項 12】 前記織製ファブリック及び編成ファブリックのいずれか一方は、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチルケトン、ポリプロピレン、テフロン、カーボン又はポリエチレンなどの、基材相溶性のファイバー材料から形成されている請求項 11 に記載のインプラント。

【請求項 13】 前記インプラントは小型のベルベット用織機において切断処理を省略した 2 つの平面（１０ a，１０ b）内の製織によって製造される請求項 1 乃至 8 及び 11 乃至 12 のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 14】 前記インプラントは二重バーラッセル編機による 2 つの平面（１０ a，１０ b）内の編成によって製造される請求項 1 乃至 8 及び 11 乃至 12 のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 15】 一方の平面（１０ a）における経糸（２０ a）は他方の平面（１０ b）における経糸（２０ b）に対し、その織度及び断面におけるフィラメント数において異なる請求項 13 又は 14 のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 16】 一方の平面（１０ a）における経糸（２０ a）は他方の平面（１０ b）における経糸（２０ b）に対し、その材質において異なる請求項 13 に記載のインプラント。

【請求項 17】 一方の平面における経糸は金属から形成されている請求項 15 に記載のインプラント。

【請求項 18】 前記中間層（６）は織製されたファブリック、編成されたファブリック及び不織布（２３）のいずれかから形成されている請求項 1 乃至 12 のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 19】 前記中間層（６）と境界層（４，５）との間の接続は溶着によって行われている請求項 1 乃至 10 のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 20】 前記中間層（６）と境界層（４，５）との間の接続は溶媒によって部分的に溶解させること及び接着剤による結合のいずれかによって行われている請求項 1 乃至 10 のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 21】 前記中間層（６）と境界層（４，５）との間の接続は縫製によって行われている請求項 1 乃至 12 のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 22】 前記ナノマトリックス（３）はコラーゲンファイバー（１４）から構成されている請求項 1 乃至 21 のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項 23】 前記ナノマトリックス中におけるコラーゲンファイバー（１４）は乾燥基質の 15 % までを構成する請求項 22 に記載のインプラント。

【請求項 24】 前記ナノマトリックス（３）中に分散されたプロテオグリカン集合体（４６）は 5000 万から 1 億ダルトンの分子量を有する請求項 3 に記載のイン



プラント。

【請求項25】 前記鎖状分子はポリサッカリド形式の化合物から構成されている請求項3又は24に記載のインプラント。

【請求項26】 分散されたセル(21)は軟骨細胞形式の構造を有する請求項4に記載のインプラント。

【請求項27】 前記中間層(6)、及びマイクロマトリックス(2)の境界層(4, 5)の少なくともいずれか一つはポリ乳酸、ポリグリコール酸、ε-カプロラクトン、ポリジオキサノン、それらのコポリマー及び混合ポリマーのいずれかを含む生物学的に分解可能な材料から構成されている請求項1乃至26のいずれか一項に記載のインプラント。

【請求項28】 人工軟骨の製造のために請求項1乃至27のいずれか一項に記載のインプラントを使用する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は欠陥のある自然組織部分をファイバーからなるマトリックスと置き換えるために使用される平面的なあるいは扁平なインプラントに関する。

【0002】

【従来の技術】この種のインプラントは軟骨の製造に関するWO90/12603公報に開示されている。その公報では、剛性あるいは弾性を有する人工組織が示されている。インビトロ(生体外)で細胞培養が行われ、引き続き移植片がほ乳類に移植された後、軟骨状のマスが生成されることが示唆されている。純粋な空間保持機能を備えている耳や鼻において、軟骨部分の交換を行うことに関する実施例では、軟骨に加わる機械的負荷は低いということについて、十分な根拠が示されている。それに対し、人工軟骨や関節は空間保持機能を越えるような大きな機械的負荷に晒される。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は広範に及ぶ人工軟骨の圧縮特性、伸長性及び弾性特性を備えたインプラントを提供することにある。これらの特性は、例えば、「膝関節メニスカス、ベーシック及び臨床の基礎」、ラベンプレス社、1992年、第2及び4章、あるいは、「人工関節及び膝関節の機能、基礎科学及び関節鏡検査法」、ラベンプレス社、1990年、第1及び2章に記載されている。

【0004】

【課題を解決するための手段及び作用】この目的は請求項1に記載のインプラントによって達成されるが、そのインプラントは上方及び下方の境界層から構成されたマイクロマトリックスを備える。マイクロメートル単位の直径領域にあるファイバーを備えた中間層は前記境界層間に設けられ、それらの境界層を所定距離だけ互いに離間さ

せ、かつマイクロマトリックス内に圧力を生成させる。その内部に生成される圧力はナノメートル単位の大きさのエレメントを有するナノマトリックスから発生し、そのナノマトリックスは中間層内に織りまぜられた構造を呈する。その構造は液体を浸透させるバリアすなわち膜を介して及び境界層を介して保持されている。ナノマトリックスのエレメントの例としては、ジャーナル オブ 細胞サイエンス 107, 17頁から27頁(1994年)において、「アルギン酸塩ビーズ中における長期培養後の牛関節の軟質細胞の表現型安定性」に報告されたものがある。

【0005】本発明の利点はナノマトリックスの挙動に応じて、軟質状のクッションが形成され、そのクッションが形状的に安定で、かつ圧縮応力が付与されるということにある。このクッションの特性は自然の軟骨に類似し、外側からの圧力負荷が増大する間に水分子の遊離が生じることにより、部分的な崩壊が可能であり、一方、水分子の吸収によって新たな容積及び圧力の増加が低レベルの負荷付与期間中に生じ得る。更なる利点は、数バールまでの過剰の圧力が、中間層内に構築される組織中では常には優勢な生理学的圧力よりも高くなり、その圧力が水分子の結合機構、すなわち、部分的に飽和したナノマトリックス分子のソース圧力と物理的な圧力との間の平衡状態に相応するという点にある。

【0006】さらには、コラーゲン繊維及びプロテオグリカンの形成がナノマトリックスの軟骨状構造に対して増加した内部圧力によって促進される。これは特に、境界層領域における利点となり、境界層内のマイクロマトリックスが生物学的に分解可能な材料からなる場合に、新たに広範に形成されるコラーゲン構造が境界層及び中間層内のマイクロマトリックスの機械的機能を引き継ぐことが可能になる。例えば、以下の材料がそれらのコポリマー及び混合ポリマーとともに生物学的に分解可能なものとして適している。すなわち、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ε-カプロラクトン、及びポリジオキサノンである。

【0007】境界層は中間層の領域内のマイクロファイバーよりもそれ自身大きな密度を有し、内部圧力及び外部圧力が上昇する間、表面内の引張り負荷に抗するように構成されている。ナノマトリックス中における実際の体積増については、異なる機構が適用可能であるが、それは圧力の増加を引き起こす。負に帯電した高分子をナノマトリックス中に分散させることができ、それにより、例えば、ドナン効果のために、水分子が周辺の液体からナノマトリックス中へ移動する。さらに、新たに合成された細胞外マトリックスのセルによる容積の増加が認められ、そのセルはナノマトリックス中に、インビトロで、及び／又はセル成長自体を通じて分散される。

【0008】両方の方法において、ゲルがナノマトリックスの構造に関与し、一方では、そのゲルは細胞外マト

リックスの機能を部分的に引継ぎ、他方では、マイクロマトリックスへの組込中に所望の均一な濃度を得るため、セルの播種期間中に希釈剤として作用する。その場合、セルの表現型安定性(phaenotypische Stabilität)が保証され、よって、軟骨細胞が残される。アルギン酸塩は交換のための初期の軟骨マトリックスを形成し、その内部では分散されたセルがその起源に相当する自然のマトリックス分子を形成している。

【0009】境界層中では、中間層のマイクロファイバーが境界層内に入り込んで、その中に織り込まれるようにして、密度の増加を生じさせることが可能である。境界層中及び境界層と平行な平面上における切断により、ファイバーによって覆われた表面部分が現れる。中間層における直径の二乗に比例する単純な円形の断面を備えたファイバーは境界層においては、その直径に比例し、かつ長さにも比例する断面を備えることが可能である。この場合、中間層のマイクロファイバーがアーチ状の境界層に入り込むと、ナノマトリックス中に埋設されたファイバーが、外部から圧力を付与されている間に圧縮されるのみならず、境界層が内部に向かって退くときに曲げ及び張力による負荷が加えられるため、有利である。

【0010】境界層は液体に対して浸透性の膜から構成可能であり、その膜は中間層のマイクロファイバーに連結され、マイクロファイバーは、例えば、不織布あるいはフリースとして形成され、膜上で熱により溶融されて、その膜に溶着されている。

【0011】更に、境界層は織製されたファブリックあるいは編成されたファブリックから得ることも可能であり、それは中間層のマイクロファイバーに溶着される。溶着ゾーンは例えば、加熱ニードルを備えたニードルドラム上において、潜伏するニードル先端で溶着点を生成するため、中間層と境界層との組み合わせを引っ張るようにして生成することが可能である。しかしながら、2つの層の連結は、溶媒によって部分的に溶解したり、フィブリン接着剤(登録商標TISSUCOL、織物のグルタミナーゼ等の架橋酵素)等の基材相溶型接着剤にて結合したりすることによって有効化され、又は、バイオコンパチブルの糸によって縫着することにより有効化される。しかし、縫製による連結がマイクロ糸を有する両境界層の広範な領域にわたって有効化される場合、中間層には空間保持材として不織布を適用することが可能である。

【0012】マイクロマトリックスの実施例では、それが一作業サイクルで製造される点で特に有効である。この場合、ベルベット帯用の小型あるいは狭幅織機上の2つの平面上で織られた2つ以上の緻密な境界層を有するマイクロマトリックスが製造可能である。このとき、ベルベットでは通常行われる切断処理が省略される。中間層のマイクロファイバーはパイル糸から形成される一方、マイクロマトリックスの境界層は上方及び下方の製織平面に生じる。この場合、一平面上の経糸はその織度(Titre)、

フィラメント数及び材質を変更可能である。この点に関し、特定の経糸は、骨材料のために成長を促進するため、例えば、チタン等の金属製にすることも可能である。マイクロマトリックスのファイバーは基材相溶性である必要があり、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチルケトン、ポリプロピレン、テフロン、カーボン、又はポリエチレンから形成可能である。2つの平面内にて製織が行われるとき等に複数のフィブリルを備えた糸として、同様の材料が境界層中において処理される場合、相当に緻密なスクリーン構造がナノマトリックスに適用するために用いられる。これは、容積及びナノマトリックス中の水の吸収を制御するため、5000万から1億ダルトンの分子量を有するプロテオグリカン集合体形式の高分子を備える。しかし、ナノマトリックスが新たに形成される際に容積変化及び圧力変化を伴わせるため、軟骨細胞形式のセル構造を備えることも可能である。

【0013】

【実施例】以下、図面及び実施例を参照して、本発明を詳細に説明する。図面は、抗張力圧力維持マトリックス2及びその製造方法、並びに圧力安定ナノマトリックス3の容積を増加させるメカニズムについての各種の実施例を示す。ナノマトリックス3は上方境界層4及び下方境界層5の間の形状維持マイクロマトリックス2に埋設され、容積の増加をもたらすとともに、新たに形成されたナノマトリックス3への水分子の吸収又は付着により、マイクロマトリックス2内の圧力の増加をもたらす。中間層6を備えた織物マイクロマトリックスの使用により、内部圧力の存在下における平面形成が生じて、関節の軟骨層と同様の抗圧力特性がもたらされ、欠陥のある軟骨部分の交換に供される。

【0014】図1に示すマイクロマトリックス2は、ファイバー1aが存在する上方境界層4、ファイバー1bを曲げた中間層6、ファイバー1cが存在する下方境界層5を備える。上方境界層4及び下方境界層5は中間層6のファイバー1bにより、例えば2mmの一定間隔7において保持されている。中間層7内、及び境界層4、5の内部まで、新たに形成されるナノマトリックスが埋設され、それは水分子の吸収及び付着によって体積を増加させるとともに、中間層6内における内部圧力34の増加をもたらす。

【0015】ファイバー1bは円弧9内において上方境界層4のファイバー1aに変化し、よって、上方境界層の緻密化に寄与する。これはナノマトリックスと協同してその表面に大きな抗張力を付与するので、内部圧力34及び外部からの衝撃のような負荷が加わる時の圧力に抗することができる。このようなマイクロマトリックスは各種の方法で製造される。マイクロファイバー1a、1b、1cは構成に関与し、境界層中の折り返し部分においてほぼ平坦なレンズ状の断面を得るために、複数のフ



ィブリルを備え、1メートル当たり数回にわたって撚を加えられていることが望ましい。

【0016】ベルベット用小型織機は所定の微細な構造を有する。図2はリボン織機を示し、上面10a及び下面10bがそれぞれ境界層1a、1cに対応する。経糸20a、20bはこれらの面内に延び、緯糸18によって結合されている。パイル糸19は上面10a及び下面10bを結合し、中間層のファイバー1bを構成している。ベルベット用バー織機はこのような織物を製造でき、例えば、ジェイコブミューラー アクチェンゲゼル 10 シャフト、スイス国 フリック CH-5262 所在によって製造されたものがある。ベルベットに必要な切断処理を放棄することにより、パイル糸によって一体に保持された二重壁織物が製造される。この場合、材質の異なる複数のフィブリルを備えた経糸20が使用可能である。例えば、金属製の経糸20bが下面10bにて処理され、それらがチタン製であれば、骨の上で成長する有効な組織が得られる。

【0017】図3に示すマイクロマトリックスについては、二重壁織物のための経糸系及び二重グリッパを備えた小型織機にて製造されるマイクロマトリックスと同様に、自然軟骨の交換部品を得るためには、小型織機のため等に織物幅が50mmまでのものが必要である。作業は上面10a内の上方経糸20aについて行われ、かつ下面10b内の下方経糸20bについても行われる。更に、パイル糸19がピック18を介して経糸20a、20bに結びつけられる。 20

【0018】図4は二重バー型ラッセル編機上にて編成されるマイクロマトリックス2を示し、その編機はループカットされるフラシ天の製造に使用されるものである。上面10a及び下面10bにおいて、ファイバー1により、上方及び下方境界層4、5が形成され、ラッチニードル16及びガイドバー17によって中間層6が形成される。 30

【0019】更に、マイクロマトリックス2は縫目結合によってマット状に形成される不織布からその製造を開始することも可能である。図5は縫目結合の基本的サイクルを示す。不織布23はロート状の境界25、26によって案内され、ニードル16及びガイドバー17によって糸24がマットに縫いつけられる。その作業サイクルは、a) 孔あけ、b) ラッチの折りたたみ（ベラ抜け）、c) ニードル頭部の閉鎖、d) ノックオーバー、e) マットの降下、からなる。糸の比較的幅広いループは不織布を横方向から支持し、不織布中のファイバー1の接触点8の間において更なるサポートが付与され、これらのサポートは、溶媒によって部分的に溶解すること、あるいは接着剤で結合することによって形成されて、中間層内まで及ぶ。 40

【0020】図9(a)、9(b)に示すように、5から10マイクロメートルの大きさの孔42を備えた膜15 50

の形態を有する特殊な上方境界層はポリウレタンによって製造される。例えば、3mmの深さを有する不織布35、編成布あるいは織布がシェル37中に広げられ、これは最上位のファイバーに至るまで、ジメチルホルムアミドを充填され、その中に5%から10%の溶解ポリウレタンが含まれている。その溶液の上方には緩衝雰囲気 10 が維持され、その雰囲気は境界層中の高吸湿性のジメチルホルムアミドがそれ自身に水分子を供給する現象を引き起こし、同時に、ミクロ構造の膜形態のポリウレタンからスポンジ領域を形成するために、ポリウレタンの溶解度を低下させる。

【0021】シェル37の底部39まで深く進入したポリウレタン粒子43は約摂氏50度の温度で移動可能であり、上方境界層まで移動する。従って、孔42を備え、かつ中間層のファイバーに結びつけられた厚さ0.3mmまでの境界層が実施可能である。引き続き凍結乾燥により、上方境界層中の孔構造が保存される。このような膜15は内部圧力の生成中にナノマトリックスを支持する。プロテオグリカン集合体及びコラーゲンフィブ 20 リルから製造された細胞外マトリックスを有するナノマトリックスにとって、それが基材相溶性で再吸収可能な材料から製造される場合、上方境界層を形成するコラーゲンの生成負荷容量に応じて、最初に支持し、後に後退すること、すなわち、注入条件下で基材の液体によってゆっくりと溶解されることは、利点となる。

【0022】ヒドロゲルはナノマトリックスの構築に関与し、直鎖の、あるいは分岐した親水性高分子を生成する。3次元ネットワークは通常の配列の鎖状分子11のゾーンがいわゆる接着ゾーン40として集合するという 30 事実に基づいて発生する。このように形成されるヒドロゲルは例えば代謝産物や水等の小さな分子を浸透させるという利点を備える。水分子の結合、従ってヒドロゲルの容積はヒドロゲルに帯電した電荷に依存する。電荷を帯びた成分の例には、ブロックの順序の変化したマンヌロン酸及びグルロン酸から構成されたポリサッカリドの集合体がある。

【0023】特定のポリサッカリド（例えばアルギン酸塩）では、接着ゾーン40が発生することにより、軸-軸グリコシド結合が互いに対向して存在するため、マンヌロン酸ユニットがジグザグチェーン中に存在するようになる。この配列はその後にカルボキシル基及びヒドロキシ基との結合に進入するカルシウムイオンによって固定される。これは通常の化学記号によって図6(b)に概略的に示されている。自由に移動可能な水分子12を有する架橋は、図6(a)に概略的に示され、帯電時には可能な限り双極子として存在する。同様の手法によ 40 り、図6(b)にはその構造が化学記号によって示されている。架橋を制御し、水分子の吸収及び付着を制御することにより、マイクロマトリックス中のナノマトリックスの容積を拡大して、内部圧力を生成することが可能で 50

ある。

【0024】ナノマトリックス3を埋設した図1のマイクロマトリックス2は、ファイバー1bが中間層における液体置換に対して抵抗を示し、それにより、外部からの圧力の急激な増加が主に中間層のファイバー1bに沿って伝達されるという利点を備える。それにもかかわらず、境界層4、5中に存在するものと同様の緻密な接続がインプラントの端部においても行われる必要がある。端部の縫製、端部の結合あるいは支持リングの装着により、例えば、アルギン酸塩から生じたゲル13、もしくは、細胞外のマトリックスを形成するゲル13及びセル22を備えたラビオリ状のクッションが生成される。図7はそのようなクッションの中間層6の一部を示す。切断されたファイバー1bはゲル13内に存在し、そのゲル内部には、コラーゲンファイバー14及びセル21が、細胞外にて成長してその一部がコラーゲンファイバー27からなるマトリックス22とともに、埋設されている。

【0025】細胞外マトリックス22の成長により、インビトロのクッションの容積が数週間の内に相当量増加する。セル21は、その初期においてアルギン酸塩のみと適合されたナノマトリックス3中にてできる限り均一に分布した軟質細胞である。ナノマトリックスの成長に伴い、サポート及び張力機能を追加するプロテオグリカン集合体46及びコラーゲンファイバー14が固定され、特に境界層4中においてそれが達成される。図10を参照すると、これは、細胞外マトリックス中において軟質細胞及びコラーゲンファイバーが、外側に存在しかつ滑液に対する注入条件内に存在する栄養素液体44に対して最短経路を採ることにより、緻密化するためである。

【0026】尚、前記ナノマトリックス中におけるコラーゲンファイバー14は乾燥基質の15%までを構成することが好ましい。図8はプロテオグリカン集合体46及びコラーゲンファイバー27によって分散された細胞外マトリックス22を拡大して示す。水分子12は自由に移動可能である。水分子の一部がコラーゲンファイバー27に結合し、例えば、三重螺旋を形成する。細胞外マトリックスの別の成分として、プロテオグリカンモノマー33が示されているが、これらはプロテインコア29、そのモノマー上に結合された直線状のポリサッカリド28、及び負の基32( $\text{SO}_3^-$ ,  $\text{COO}^-$ )を担持している。他方、プロテオグリカンモノマー33は、ネットワークとしてプロテオグリカン集合体のほぼ全体を形成するリンクプロテイン30を介して、ヒアルロン酸系31に結合されている。これはリンクプロテインが水と結合する場合に特有のものである。

【0027】電気的中性の原理に基づき、例えば、 $\text{Na}^+$ イオンなどの正イオンは負の結合性電荷を有する細胞外マトリックスに吸着される。従って、周囲の基材液体

中というよりもファブリック中に、より浸透性の活性粒子が存在する。このようなイオン濃度の不均一性により、割り込み流体45と周囲の基材流体との間に浸透圧が発生し、所定の容積を伴う圧力の増加を引き起こす。プロテオグリカン集合体の分子量は5000万から1億ダルトン(Da)の大きさである。プロテインコア29及びポリサッカリド28からなるプロテオグリカンモノマー33は100万ダルトンであり、鎖状ヒアルロン酸は約200万から600万ダルトンに相当する。プロテオグリカン集合体が結合する長鎖のヒアルロン酸31は1億ダルトンまで生成可能である。

【0028】

【発明の効果】以上詳述したようにこの発明は、広範に及ぶ人工軟骨の圧縮特性、伸長性及び弾性特性を備えたインプラントを提供することができるという優れた効果を奏する。

【図面の簡単な説明】

【図1】 中間層、下方境界層及び上方境界層を備えたマイクロマトリックスを示す概略図。

【図2】 ベルベット用小型織機上にてマイクロマトリックスを製造する際に、切断処理が省略された製織を示す概略図。

【図3】 経糸系及び二重グリッパを備えた二重壁織物の製造時における各種の連結形式を示す概略図。

【図4】 二重バー式ラッセル編成機上にてループカットしたフラシ天の製造時におけるラッチニードル及びガイドバーの配列を示す概略図。

【図5】 図5(a)から(e)は縫目結合によってフリースからマイクロマトリックスを製造する際の縫目結合サイクルを示す概略図。

【図6】 図6(a)は例えばアルギン酸塩のナノマトリックスの3次元ネットワークにおいて、カルシウムイオンとの錯体形成を通じて経糸の結合が生じた状態を示す概略図。図6(b)は図6(a)のキレート結合を通常の化学式に従って示す概略図。

【図7】 ミクロファイバーを備えた中間層、並びに細胞外マトリックス及びコラーゲンフィブリルを備えたセルを有するナノマトリックスを概略的に示す断面図。

【図8】 相互作用コラーゲン及びプロテオグリカンのネットワークを示す図7の拡大断面図。

【図9】 図9(a), (b)は不織布に対する膜の製造を示す概略図。

【図10】 細胞外マトリックスを有する架橋セルを備えたナノマトリックスを有する上方境界層の概略断面図。

【符号の説明】

1, 1b, ...ファイバー、2...マイクロマトリックス、3...ナノマトリックス、4...上方境界層、5...下方境界層、6...中間層、7...間隔、8...接点、9...円弧、10a, 10b...平面、11...鎖状分子、12...水分子、

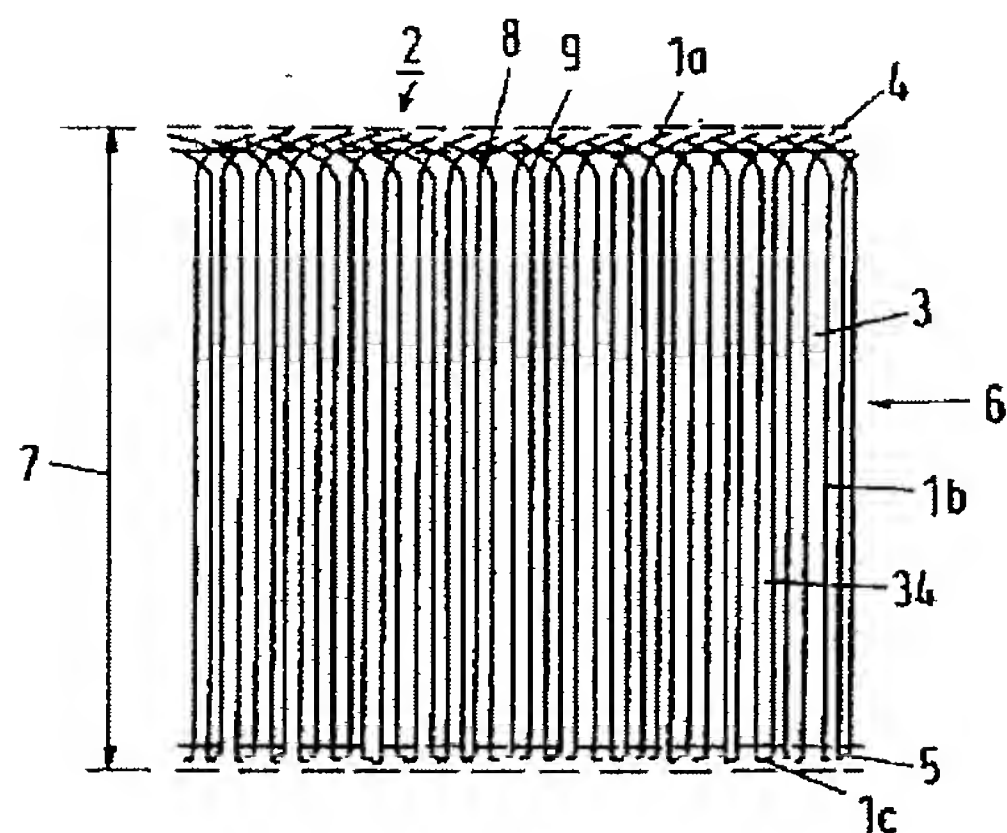
11

12

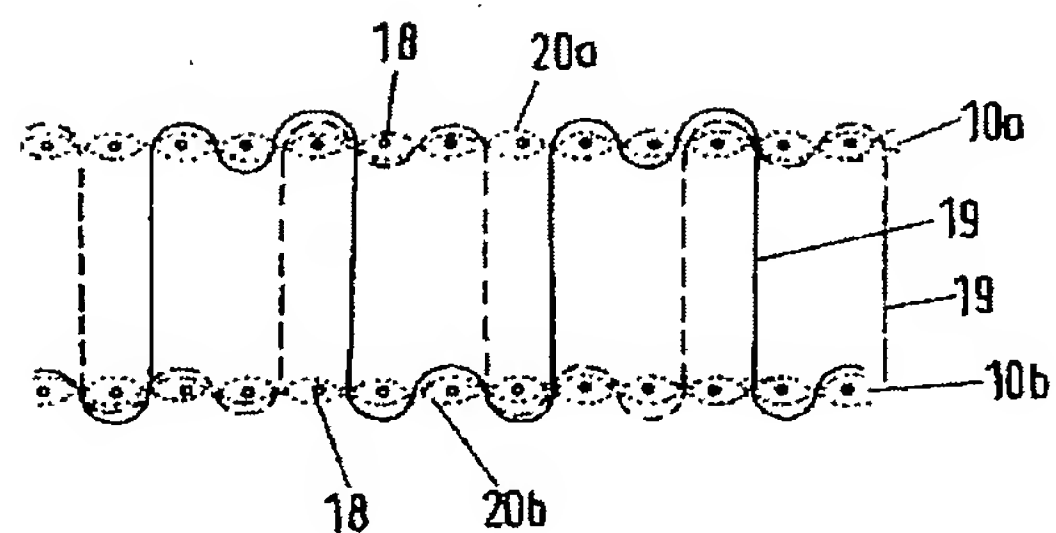
13…ゲル、14…コラーゲンファイバー、15…膜、  
20a, 20b…経糸、21…セル、22…細胞外マト\*

\* リックス、23…不織布、46…プロテオグリカン集合  
体。

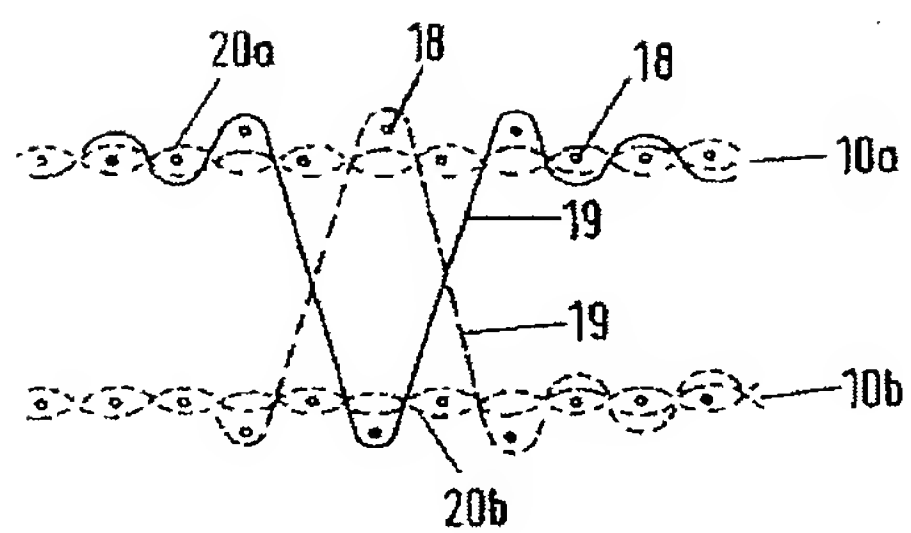
【図1】



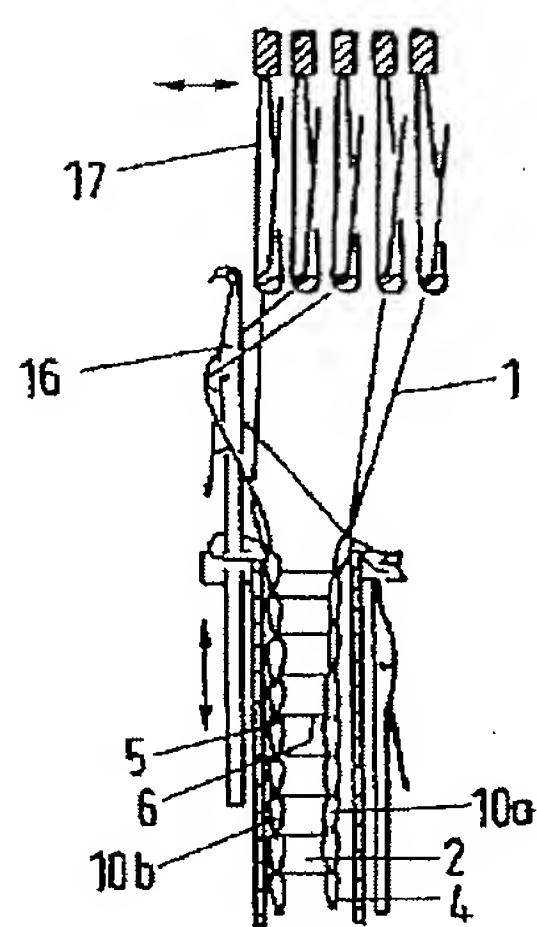
【図2】



【図3】

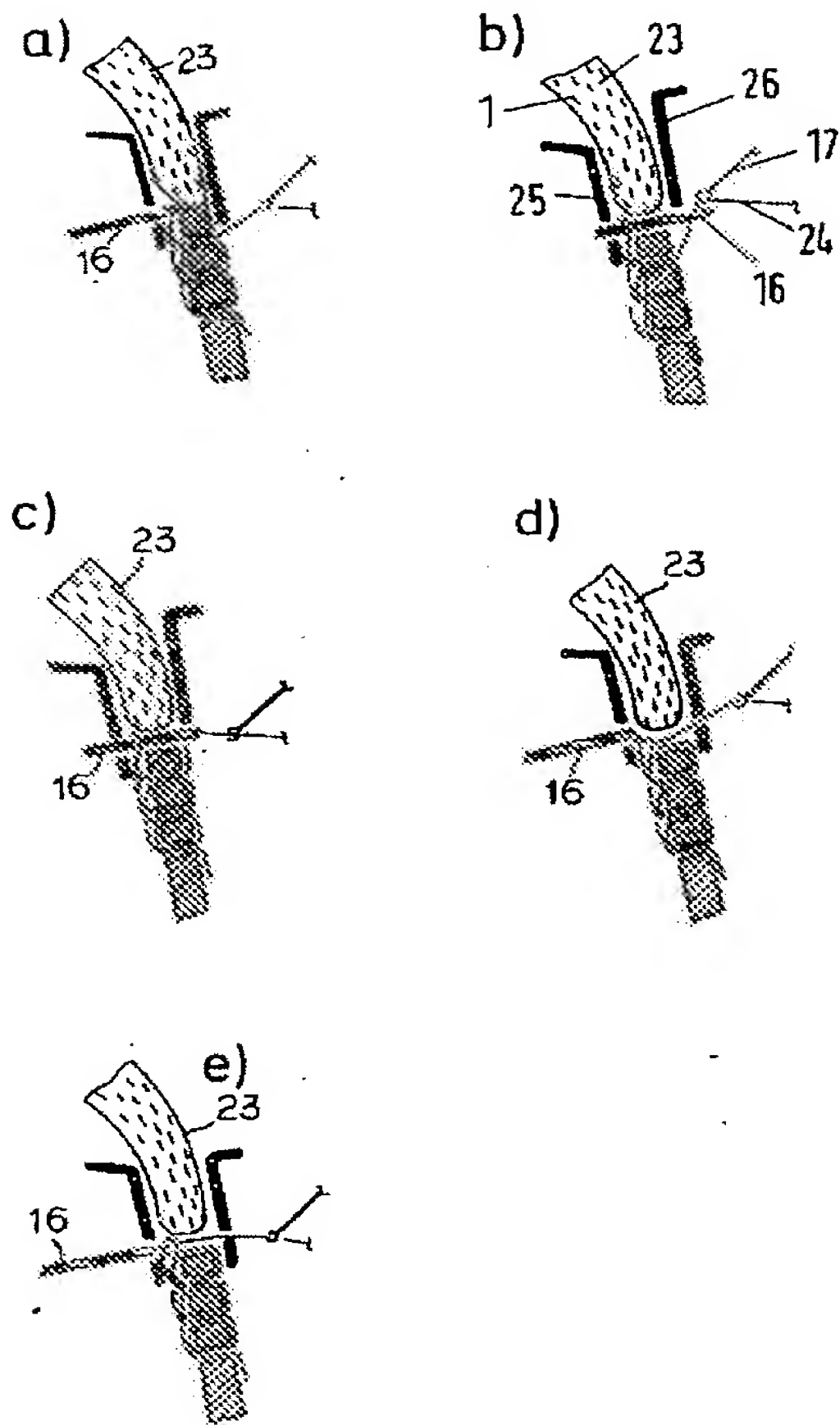


【図4】

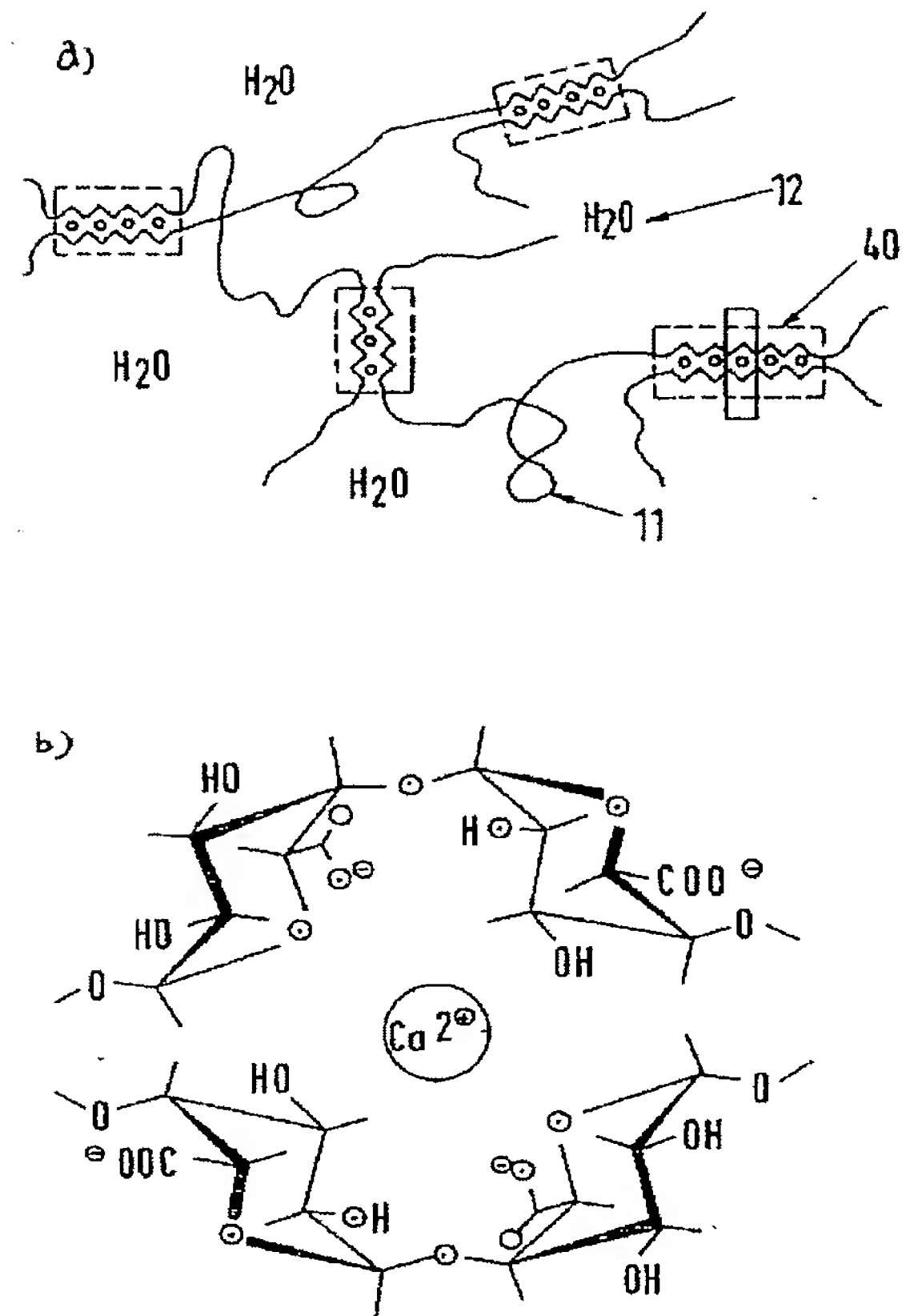




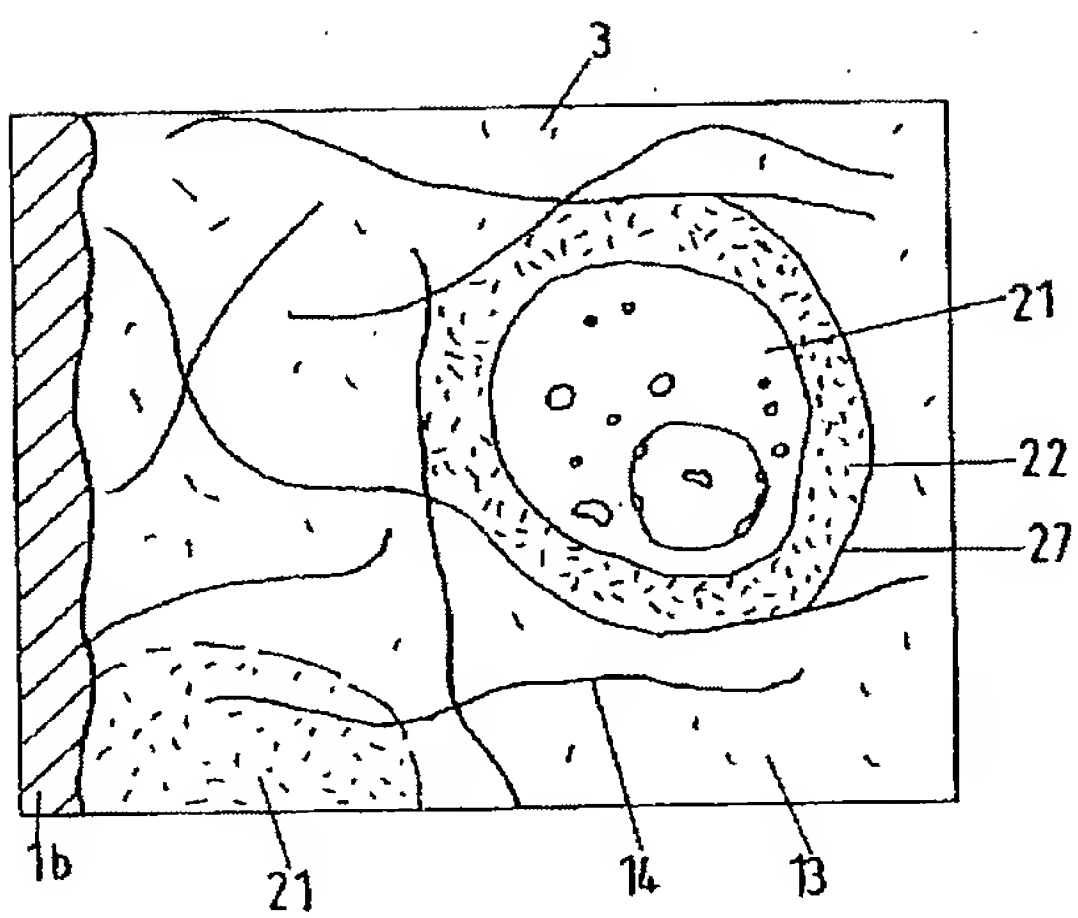
【図5】



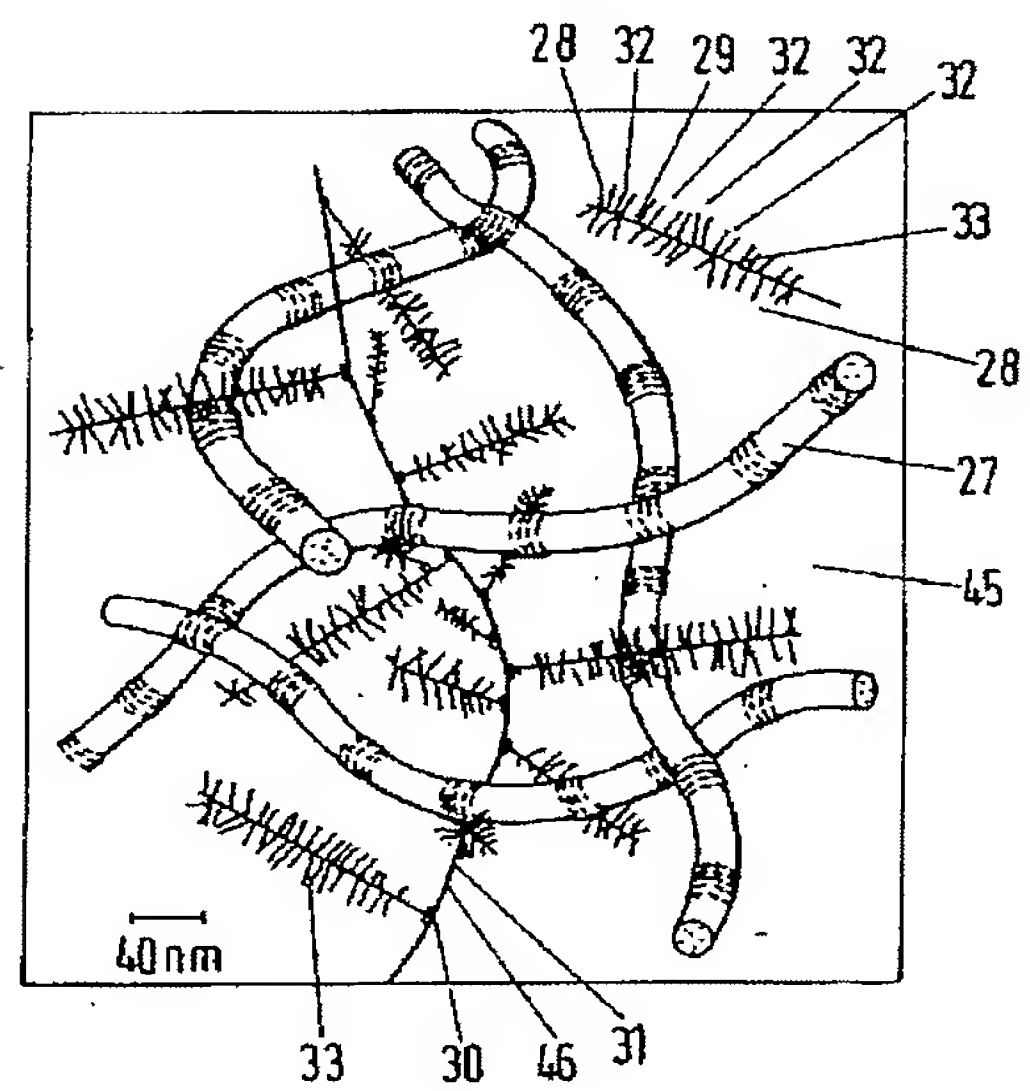
【図6】



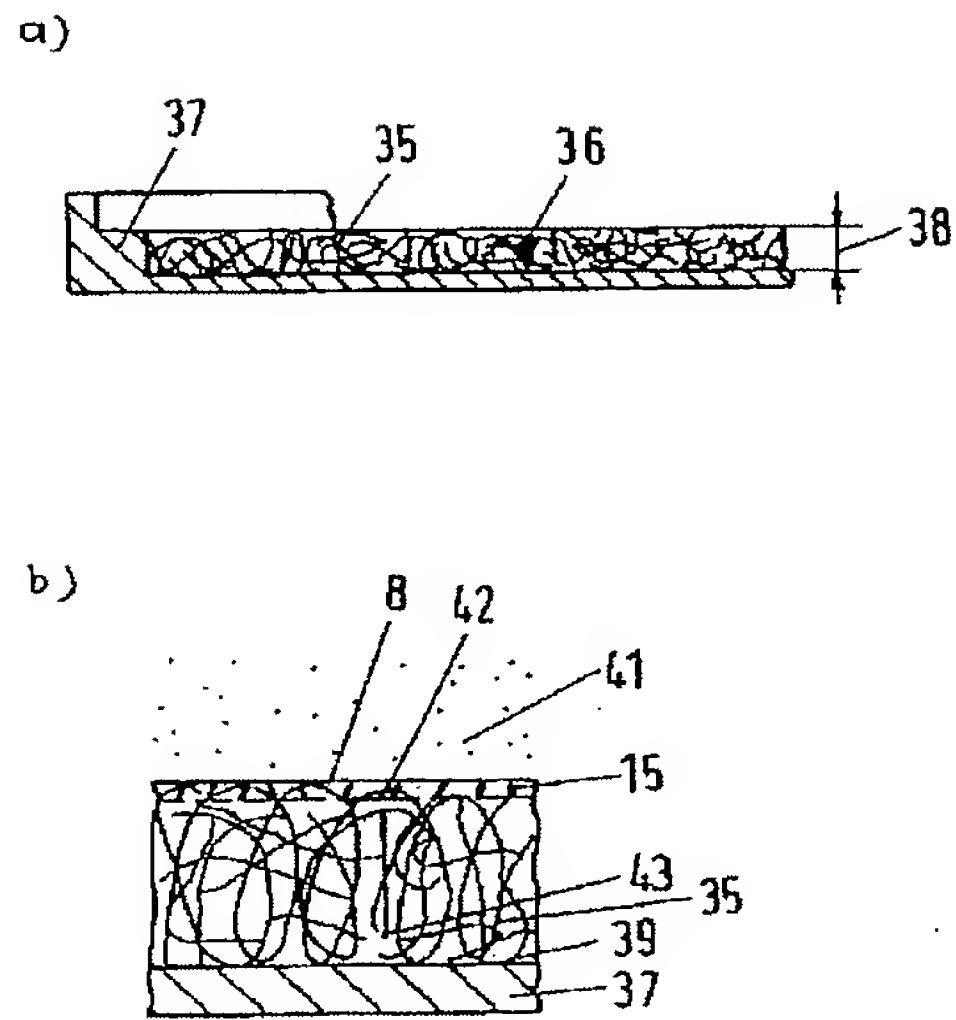
【図7】



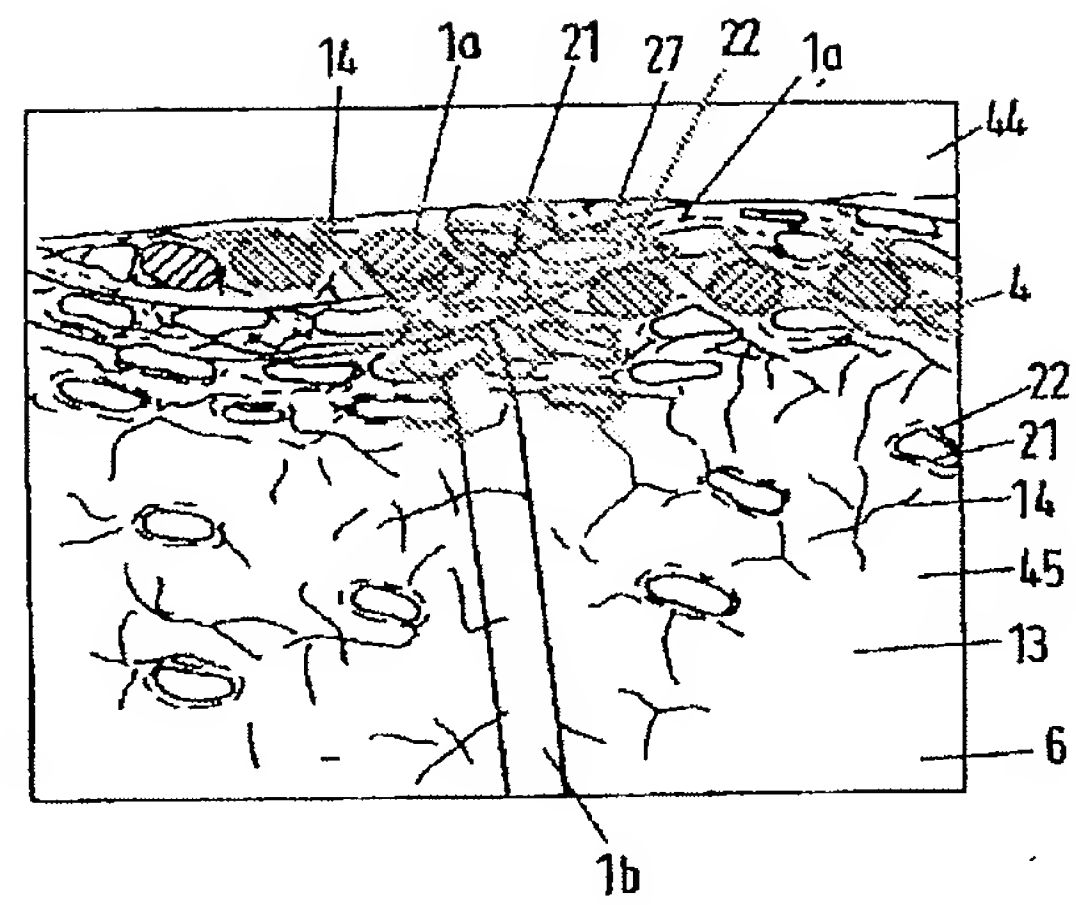
【図8】



【図 9】



【図 10】



フロントページの続き

(72)発明者 マッツ ポールション  
 ドイツ連邦共和国 デー50931 ケルン  
 ヨーゼフ・シュテルツマン・シュトラッセ  
 52 インスティトゥット・フュア・バイオ  
 ヒェミー・メディツィーニッシェ・ファク  
 リテート ツー ケルン 内

(72)発明者 ペーター ビットマン  
 スイス国 ツェーハー8057 チューリッ  
 ヒ・ゼミナール・シュトラッセ 46  
 (72)発明者 トーマス ターラー  
 スイス国 ツェーハー8057 チューリッ  
 ヒ・ランゲンシュタイナー・シュトラッセ  
 22